

Schwere Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie

Nieren unter Druck

Alicia Cancela Costa^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Sébastien Kissling^b; Dr. med. Camillo Ribi^c;
Dr. med. Samuel Rotman^d; Dr. med. Gérard Vogel^e; Damiano Pongan^a, dipl. Arzt

^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Service de néphrologie, CHUV, Lausanne; ^c Service d'immunologie, CHUV, Lausanne; ^d Service de pathologie clinique, CHUV, Lausanne; ^e Service de néphrologie, Hôpital Riviera-Châblais, Rennaz

Fallbeschreibung

Ein 45-jähriger Patient mit Raynaud-Phänomen und einer seit vielen Jahren unbehandelten arteriellen Hypertonie sucht aufgrund einer neu aufgetretenen Dyspnoe mit Husten und subfebrilem Zustand (37,5 °C) die Notfallstation auf. Er berichtet zudem über vor zwei Monaten aufgetretene Ödeme, zunächst an den Händen, dann an den Beinen. Die klinische Untersuchung ergibt einen arteriellen Blutdruck von 190/100 mm Hg, eine Herzfrequenz von 92/Minute und eine Sättigung von 92% bei Raumluft. Der Allgemeinzustand ist gut, festzustellen sind allerdings Ödeme der Unterschenkel sowie an den Händen. In der kardiopulmonalen Auskultation sind ein holosystolisches 2/6-Herzgeräusch über Erb und bibasale Rasselgeräusche zu hören. Die Laborwerte bei der Aufnahme (Tab. 1) zeigen eine normochrome, normozytäre Anämie (Hämoglobin 90 g/l), eine Thrombozytopenie (95 G/l) sowie eine schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin 416 µmol/l) ohne assoziierte Elektrolytstörungen. Über die frühere Nierenfunktion ist nichts bekannt. Weitere Analysen werden durchgeführt, insbesondere um die mit Thrombozytopenie und möglicherweise akuter Niereninsuffizienz assoziierte Anämie zu untersuchen (Tab. 2).

Tabelle 1: Laborwerte bei der Aufnahme.

Blutbild	↓ Hämoglobin 90 g/l (N: 133–177 g/l), MCV normal 88 fl
	↓ Thrombozyten 95 G/l (N: 150–350 G/l)
	↑ Leukozyten 12,5 G/l (Polymorphkernige 78 %, Lymphozyten 10 %)
Nierenfunktion	↑ Kreatinin 416 µmol/l (N: 62–106 µmol/l)
Koagulation	Quick, INR und PTT normal
Weitere Ergebnisse	Leberwerte normal
	Röntgen-Thorax unauffällig
	EKG: regelmässiger Sinusrhythmus mit schmalen QRS-Komplexen ohne Ischämie-Anzeichen
EKG: Elektrokardiogramm; INR: «International Normalized Ratio»; N: Norm; MCV: mittleres Erythrozytenvolumen; PTT: partielle Thromboplastinzeit.	

Tabelle 2: Weitere Analysen.

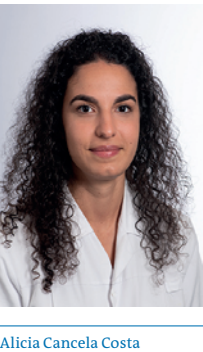
Hämolyseparameter	↑ Gesamtbilirubin 28 µmol/l (N: 0–21 µmol/l), indirektes Bilirubin 17 µmol/l
	↑ LDH 779 U/l (N: <225 U/l)
	↓ Haptoglobin <0,1 g/l (N: 0,75–2,0 g/l)
	↑ Retikulozyten 42‰ (N: 5–15‰)
	Direkter Coombs-Test negativ
Spoturin und Urinsediment	Schistozyten 50‰
	Fraktionale Natriumexkretion 3,1%
	Proteinurie 0,5 g/24 h
Serologie	Diskrete Mikrohämaturie
	HIV, HBV und HCV negativ
Weitere Ergebnisse	Immunsubtraktion: keine monoklonale Gammopathie
	Abdomensonographie: keine Obstruktion der Harnwege, keine Organomegalie

HBV: Hepatitis-B-Virus; HBC: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDH: Laktatdehydrogenase; N: Norm.

Frage 1: Welche Diagnosehypothese ist angesichts dieser Befunde am ehesten wahrscheinlich?

- a) Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)
- b) Primäre Immunthrombozytopenie (ITP)
- c) Onkologischer Prozess
- d) Zirrhose
- e) Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Angesichts der Koexistenz von nicht immunologischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Nierenfunktionsstörung organischen Ursprungs ist eine TMA die wahrscheinlichste Ätiologie. Da die Gerinnungsparameter im Normbereich liegen, ist eine DIC unwahrscheinlich. Im Falle einer isolierten Thrombozytopenie wäre eine ITP in Betracht zu ziehen, dies trifft bei unserem Patienten, der auch eine Anämie aufweist, aber nicht zu. Die Bizytopenie könnte einem zirrhotischen Prozess geschuldet sein, gegen diese Hypothese sprechen jedoch die Anamnese, die Serologie und die Abdomensonographie. Die paraklinischen Untersuchungen ergeben zudem keinen Hinweis auf einen onkologischen Prozess. Unser Patient weist also Ödeme an Beinen und Händen, eine arterielle Hypertonie, eine schwere, seit



Alicia Cancela Costa

unbekannter Zeit bestehende und möglicherweise eine akute Komponente beinhaltende Niereninsuffizienz (gegebenenfalls KDIGO¹-Grad III) organischen Ursprungs sowie labormedizinische Anomalien auf, welche die Kriterien einer TMA erfüllen.

Frage 2: Was ist zu diesem Zeitpunkt nicht angezeigt?

- a) Beginn einer antihypertensiven Behandlung
- b) Dialyse
- c) Echokardiographie
- d) Fundoskopie
- e) Punktionsbiopsie der Niere

Ungeachtet der Schwere der Niereninsuffizienz sind bei unserem Patienten die Kriterien für eine Notfalldialyse nicht erfüllt (refraktäre Hypervolämie, Hyperkaliämie oder schwere, refraktäre Störungen des Säure-Basen-Haushalts, klinisches Urämiesyndrom). Als erste Massnahme ist zu diesem Zeitpunkt eine Blutdrucksenkung durch einen Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer (etwa Lisinopril) und ein Diuretikum angezeigt. Es liegt nämlich eine Wasser-Natrium-Retention vor, welche die Wirkung von Vasodilatoren beeinträchtigt. Da dadurch keine zufriedenstellenden Blutdruckwerte erreicht werden können (Ziel etwa 135–150/80–90 mm Hg), wird ein Kalziumkanalblocker (Amlodipin) hinzugefügt. Eine Echokardiographie vervollständigt die Abklärung. Der linke Ventrikel ist hypertrophiert bei erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF 60%). Weder eine signifikante Valvulopathie noch indirekte Zeichen pulmonaler Hypertonie sind zu beobachten. Darum ist eine kardiale Ursache der Ödeme sehr wenig wahrscheinlich. Eine Fundoskopie zeigt eine hypertensive Retinopathie im Stadium III, was auf eine maligne Hypertonie hinweisen kann. Um die Ursache der Niereninsuffizienz zu bestimmen, wird eine Punktionsbiopsie der Niere durchgeführt.

Sie zeigt schwere Gefässläsionen, welche die kleinen Arterien und die Arteriolen betreffen (Abb. 1).

In den Glomeruli sind an den afferenten Arteriolen dieselben Läsionen festzustellen (Abb. 2A), die sich bis in die Kapillarschlingen ausbreiten (Abb. 2B).

Die Arterien weisen Läsionen auf, die von einer chronischen arteriellen Hypertonie zeugen (Abb. 3).

Diese Histologie ist also vereinbar mit einer frischen und chronischen TMA, deren Ätiologie es noch zu klären gilt.

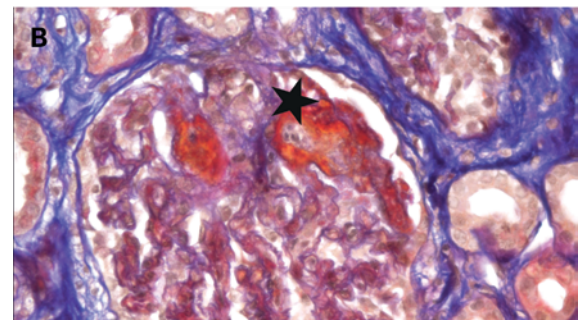
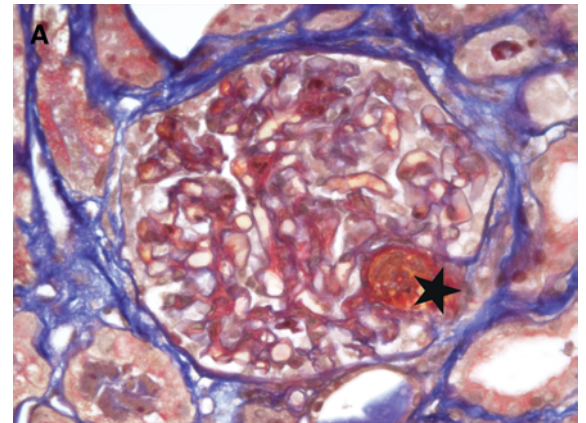


Abbildung 2: Punktionsbiopsie der Niere, Glomerulum (FAOG-Färbung, 400x): Läsionen in Form von Kapillarthromben sowie endotheliales und mesangiales Ödem, einer Mesangiolyse entsprechend (Stern); afferente Arteriole (A), Kapillarschlinge (B).

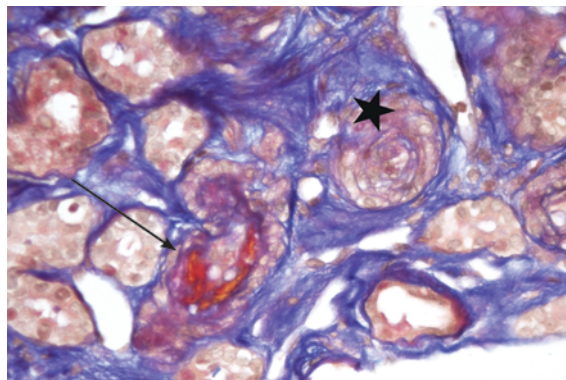


Abbildung 1: Punktionsbiopsie der Niere (FAOG-Färbung, 400x): Transperitubuläre fibrinoide Arteriolennekrose, die eine frische Läsion widerspiegelt (Pfeil), und zwiebelförmige Läsion, die eine chronische Läsion widerspiegelt (Stern).

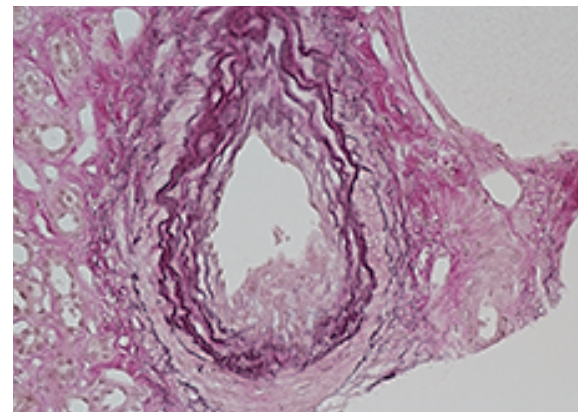


Abbildung 3: Schnittpräparat einer Arterie (VGEL-Färbung, 200x): Lamellierung der elastischen Innenschicht mit Endofibrose.

Frage 3: Welche Ätiologie dieses klinischen und pathologischen Bildes ist möglich?

- a) Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- b) Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- c) Maligne Hypertonie
- d) Kollagenose
- e) Alle

Grundsätzlich können alle genannten Diagnosen im Zusammenhang mit Läsionen einer TMA stehen.

Eine primäre TMA (komplementvermitteltes HUS vs. TTP) ist gefürchtet und man sollte aktiv danach suchen, ebenso wie nach sekundären Ursachen (Infektion, Neoplasie, Arzneimittel).

Die Messung der ADAMTS13-Aktivität ergibt einen Wert weit über 10%, was eine TTP ausschliesst; der Test auf Shigatoxin verläuft negativ, weshalb ein typisches (oder «Shiga-like toxin»-assoziiertes) HUS ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse legen den Verdacht auf ein komplementvermitteltes (oder atypisches) HUS (aHUS) nahe. Im Hinblick auf eine maligne Hypertonie (der Augenhintergrund zeigt eine hypertensive Retinopathie im Stadium III) oder Kollagenose (Raynaud-Phänomen) bleibt die Differentialdiagnose aber offen. Vor diesem Hintergrund wird eine immunologische Abklärung veranlasst.

Frage 4: Welche Behandlung ist zu diesem Zeitpunkt am besten geeignet?

- a) Eculizumab (gegen C5 gerichteter Antikörper)
- b) Kortikosteroide
- c) Rituximab (gegen CD20 gerichteter Antikörper)
- d) Plasmapherese
- e) Splenektomie

Neben Plasmaaustausch und Kortikosteroiden (oder sogar Splenektomie) gehört Rituximab zu den Behandlungsmassnahmen bei – der in diesem Fall nicht diagnostizierten – TTP und ist ausser in seltenen Fällen von aHUS (Nachweis von Faktor-H-Antikörpern) nicht indiziert. Lange Zeit bildete der Plasmaaustausch eine der Säulen der Behandlung des komplementvermittelten HUS, mittlerweile ist Eculizumab [2] (hemmt die Spaltung des Komplementfaktors C5 und die Bildung des Membranangriffskomplexes) das Mittel erster Wahl. Angesichts des starken klinischen Verdachts auf ein aHUS und in Erwartung des immunologischen Befunds wird der Patient darum mit Eculizumab behandelt.

Die Ergebnisse der immunologischen Abklärung (Tab. 3) zeigen eine Erhöhung der antinukleären Antikörper.

Aufgrund dieser Ergebnisse deuten die chronischen Gefässläsionen, die bei der Nierenbiopsie festgestellt wurden und für das Alter des Patienten relativ ausgeprägt

Tabelle 3: immunologischer Befund.

Autoimmunität	↑ Antinukleäre Antikörper (ANA): 1280, gesprenkeltes Muster (N: <160)
	dsDNS-Antikörper negativ 1,0 kU/l (N: <20 kU/l)
	Ribonukleoprotein-Antikörper (ENA): 4,2 (N: <20 CU)
	C3: 1,03 g/l (N: 0,8–1,54 g/l)
	C4: 0,17 g/l (N: 0,1–0,4 g/l)
	Scl-70-Antikörper: negativ
	Rheumafaktor: negativ

sind, und die hypertensive Retinopathie im Stadium III auf eine maligne Hypertonie (im Rahmen der seit Längerem bestehenden, unbehandelten arteriellen Hypertonie) oder Kollagenose hin. Die letztgenannte Möglichkeit – in Form einer sklerodermalen renalen Krise – wird durch das Vorliegen des Raynaud-Phänomens, diskreter periungualer Läsionen und der Ödeme an den Händen untermauert. Dies bestätigt die Indikation der möglichst frühzeitigen Einführung eines ACE-Hemmers und der schrittweisen Anpassung der Dosis bis zur Maximaldosis.

Nach Rücksprache mit der Abteilung für Immunologie wird ein Immunodot-Test zum Nachweis seltener Sklerodermie-assoziiierter Antikörper veranlasst. Dieser ist positiv auf RNA-Polymerase-III-Antikörper. Eine Kapillaroskopie zeigt Megakapillaren und einige periunguale Blutungen, bei der klinischen Untersuchung wird eine Sklerose der Finger und Zehen festgestellt. Auch ein dermatologisches Gutachten bestätigt die Diagnose Sklerodermie, die schliesslich gestellt wird.

Frage 5: Welche weitere Untersuchung ist nicht nötig?

- a) Grosser Lungenfunktionstest
- b) Ganzkörper-PET-CT
- c) Ösophagogastrroduodenoskopie (ÖGD)
- d) Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA)
- e) Ösophaguspassage

Sklerodermie kann mit diversen Erkrankungen wie etwa Neoplasien einhergehen. Darum werden eine PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie) durchgeführt und der PSA-Wert bestimmt. Diese Untersuchungen verlaufen bei unserem Patienten negativ.

Andere, mitunter gefürchtete Komplikationen sind mit Sklerodermie assoziiert: gastrale antrale vaskuläre Ekstasie (GAVE), Lungenfibrose oder Refluxösophagitis. Um zu beurteilen, ob diese potentiellen Komplikationen vorliegen, werden Lungenfunktionstests und eine ÖGD empfohlen. Da keine entsprechende Symptomatik vorliegt, ist eine Untersuchung der Ösophagusfunktion zu diesem Zeitpunkt hingegen nicht angezeigt.

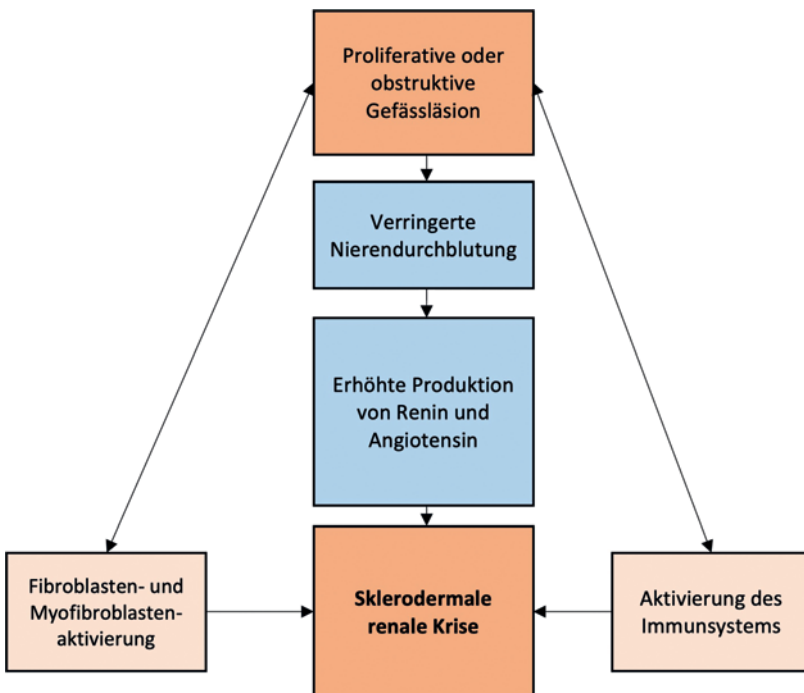


Abbildung 4: Mikrothrombosen oder die Stromaproliferation der Nierengefäße führen zur Verringerung der Nierendurchblutung. Dies bedingt eine sekundäre Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparats, somit eine Hypersekretion von Renin und einen Anstieg von Angiotensin I und II (nach [3]).

In der Folge verschlechtert sich die Nierenfunktion des Patienten zunächst bis auf Kreatininwerte von 745 $\mu\text{mol/l}$, bessert sich dann langsam und stabilisiert sich bei Werten von rund 620 $\mu\text{mol/l}$. Nach zehn Monaten ist der Verlauf günstig: Das Kreatinin beträgt 210 $\mu\text{mol/l}$ und es ist keine Proteinurie feststellbar.

Diskussion

Die systemische Sklerodermie oder systemische Sklerose (SSc) ist eine autoimmune Bindegewbserkrankung, die die Haut und das subkutane Gewebe, die Blutgefäße und die inneren Organe wie Lunge, Verdauungstrakt, Herz und Nieren betrifft. Die Pathophysiologie umfasst wahrscheinlich eine frühe Immundysfunktion und komplexe Interaktionen zwischen Zellen und extrazellulärer Matrix, an der diverse Zytokine, Antikörper und das Komplementsystem beteiligt sind [2]. Die Folge sind eine übermäßige Produktion extrazellulärer Matrix, Gefäßläsionen und eine Aktivierung des Immunsystems (Abb. 4).

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: b. Frage 3: e. Frage 4: a. Frage 5: e.

Die sklerodermale renale Krise ist eine Komplikation, die bei 3–20% der Personen mit SSc auftritt [4–7]. Häufiger sind Frauen in den ersten Jahren (<3 bis 5 Jahre) des Verlaufs der SSc betroffen. Sie ist geprägt von «beschleunigter» arterieller Hypertonie und akuter, bisweilen sehr rasch fortschreitender Niereninsuffizienz. Es wurden aber auch normotensive Formen beschrieben. Die Symptome (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Asthenie, Krämpfe) stehen im Verhältnis mit der Schwere der Hypertonie und den mikrovaskulären Okklusionen [1–2]. In 40–50% der Fälle wird eine TMA festgestellt. Möglich sind eine mässige Proteinurie und eine Hämaturie. RNA-Polymerase-III-Antikörper werden in 25% der SSc-Fälle nachgewiesen und sind besonders stark mit der Entwicklung einer sklerodermalen renalen Krise assoziiert [8].

Zur Behandlung sollte vor allem ein ACE-Hemmer eingeführt werden. Auch andere Wirkstoffe können gegebenenfalls angezeigt sein. In der Hälfte der Fälle von sklerodermaler renaler Krise entwickelt sich die Niereninsuffizienz jedoch bis zur Dialysepflicht [4–6].

Im Hinblick auf die Prognose ist laut Fachliteratur in 36–38% der Fälle keine Dialyse und in 23% vorübergehend eine Dialyse nötig, 39–41% der Fälle verlaufen ungünstig (dauerhafte Dialyse oder Tod) [4, 5]. Faktoren einer schlechten Prognose sind das männliche Geschlecht, ein Alter >55 Jahre, ein Kreatinin-Ausgangswert von >260 $\mu\text{mol/l}$ und Anzeichen einer TMA [4, 5, 8]. Rezidive sind selten. Bei Personen, die seit über zwei Jahren dialysepflichtig sind, kann auch eine Nierentransplantation in Betracht gezogen werden [4, 5, 8].

Schlussfolgerung

Unser Patient wies also bei der Aufnahme eine beginnende sklerodermale renale Krise und sehr geringe Hautsymptome, die auf eine SSc hindeuten können, auf. Das klinische Bild mit starker arterieller Hypertonie, akuter Niereninsuffizienz und Anzeichen einer TMA muss Anlass sein, um nach dieser Ätiologie zu suchen, da eine frühzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern entscheidend für die Optimierung der Chance ist, die Nierenfunktion zu erhalten.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.08895>.

Korrespondenz:
Alicia Canela Costa,
dipl. Ärztin
Service de médecine
interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[alicia.canela-costa\[at\]chuv.ch](mailto:alicia.canela-costa[at]chuv.ch)